



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 158 B

- (21) A bejelentés ügyszáma: P 94 03842
- (22) A bejelentés napja: 1993. 11. 10.
- (23) Módositási elsőbbség: 1994. 07. 01.
- (30) Elsőbbségi adatok:
92/13615 1992. 11. 12. FR
- (86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FR 93/01103
- (87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/11391

(51) Int. Cl.⁷

C 07 K 5/06
A 23 L 1/236

- (40) A közzététel napja: 1996. 03. 28.
- (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2000. 06. 28.

(72) (73) Feltalálók és szabadalmasok:
Nofre, Claude, Lyon (FR)
Tinti, Jean-Marie, Chassieu (FR)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Édesítőszerként alkalmas vegyületek, azokat tartalmazó édesítőszer-készítmények, valamint eljárás azok előállítására

KIVONAT

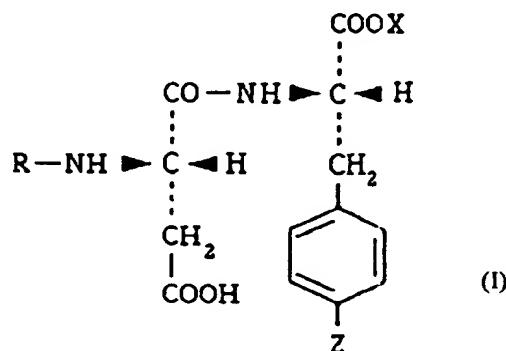
A találmány szerinti édesítőszer vagy fiziológiásan elfogadható sói (I) általános képleteben

R jelentése $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ vagy $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ képletű csoport, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, 3-fenil-propil-, 3-metil-3-fenil-propil-, 3,3-dimetil-ciklopentil-, 3-metil-ciklohexil-, 3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil-, 2-hidroxi-ciklohexil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-propenil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-propil- vagy 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-2-propenil-csoport,

X jelentése CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, vagy $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport és

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

A találmány tárgyköréhez tartoznak továbbá a fenti édesítőszereket tartalmazó édesítőszer-készítmények és előállítási eljárásuk, valamint eljárás ilyen vegyületek előállítására. A találmány szerinti eljárás során egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletben X és Z jelentése a fentiekben megadott – az előállítandó vegyület R csoportjának megfelelően helyettesített aldehiddel vagy ketonnal kondenzáltatnak, majd a kapott inint *in situ* nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)tal redukálják, ahol R jelentése a fentiekben megadott.



A találmány aszpartámból származtatott, új vegyületekre vonatkozik, amelyek alkalmásak édesítőszereként. A találmány továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó édesítőszerek készítményekre, valamint ezen vegyületek és ezeket tartalmazó édesítőszerek előállítására vonatkozik.

Ezek az új vegyületek különösen alkalmásak számos termék, így italok, élelmiszerök, édességek, cukrászsütemények, rágógumik, higiénés termékek és piperecikkek, valamint kozmetikai, gyógyászati és állatgyógyászati termékek édesítésére.

Ismeretes, hogy az ipari léptékű alkalmazhatósághoz egy édesítőszerek először olyan nagyfokú édesítőképességgel kell rendelkeznie, ami lehetővé teszi a használatával járó költségek csökkentését, másodszor pedig kielégítő – azaz a használat körülményeivel összeférhető – stabilitást kell mutatnia.

A jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható édesítőszerek között a legnagyobb mértékben az aszpartám néven ismert, (A) képletű N-L- α -aszpartil-L-fenil-alanin-1-metil-észtert használják (US 3 492 131). E vegyület egyik legnagyobb előnye két természetes aminosavon, nevezetesen a L-aszparaginsavon és az L-fenilalaninon alapuló kémiai felépítése. E vegyület viszonylag gyenge édesítőképessége azonos tömegre vonatkoztatva a szacharóz 120–180-szorosának felel meg. Kitűnő organoleptikus tulajdonságai ellenére e vegyület fő hátrányai: viszonylag csekély édesítőképessége miatt költséges termék, és az édesítőszerek használatának bizonyos körülményei között, különösen semleges közegben mutatott viszonylag csekély stabilitása korlátozza ipari alkalmazásárak lehetőségeit.

Aszparaginsav N-aryl-származékairól és azok amidjairól ismerték, hogy enkafalinázt és aminopeptidázt gátló hatásúak [J. Enzyme Inhibition, 5., (2) 133–149. (1991)]. E vegyületek fenil-alaninból származtatott molekuláriszt nem tartalmaznak, továbbá édesítőképességiük sem számoltak be.

A fentiek alapján az élelmiszeriparban igény mutatkozik új édesítőszér iránt, amely nagy édesítőképességet mutat, így lehetővé teszi a költségek csökkentését, és – különösen semleges közegben – legalább olyan stabil, mint az aszpartám, vagy pedig stabilitása meghaladja az aszpartámét. Ezért számos édes dipeptidet vagy dipeptidanálogot szintetizáltak [Janusz, J. M.: Progress in Sweeteners (szerkesztő: Grenby, T. H.), Elsevier, London, 1989, 1–46.], azonban eddig az aszpartám kivételével egyikük sem elégítette ki az édesítőszerekkel szemben támasztott fő követelményeket, nevezetesen: a kitűnő organoleptikus tulajdonságokat, a használat költségeinek csökkentése céljából kellőn nagy édesítőképességet és kielégítő stabilitást.

Meglepő módon azt állapítottuk meg, hogy az aszpartám édesítőképességét jelentős mértékben növelhetjük azáltal, hogy bizonyos csoportokat, különösen megfelelően megválasztott szénhidrogéncsoportokat kapcsolunk az aszpartám szabad amincsoportjához. Ily módon az aszpartám édesítőképességét akár 80-szorosára növelhetjük, ahol az édesítőképesség az R csoport sajátos természetétől függően változik. A találmány alapját ez a felismerés képezi.

Hasonló eredmények figyelhetők meg az N-L- α -aszpartil- α -fenil-alanin etil-, izopropil-, propil- és terc-butil-észterei (US 3 492 131), valamint az N-L- α -aszpartil-L-tirozin-1-metil-észter (US 3 475 403) esetében.

5 A fentiek alapján a találmány (I) általános képletű vegyületek és fiziológiásan elfogadható sóik, amely képletben

R jelentése $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$,
10 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$,
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2$ vagy $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ képletű csoport, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, 3-fenil-propil-, 3-metil-3-fenil-propil-, 3,3-dimetil-ciklopentil-, 3-metil-ciklohexil-, 3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil-, 2-hidroxi-ciklohexil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-propenil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-propil- vagy 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-2-propenil-csoport,

X jelentése CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport és

Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

Nagy édesítőképességű, N-helyettesített aszpartámszármazékok megismérhetők a technika állásából. EP 0 107 597 (US 4 645 678) aszpartám olyan N-fenil-

25 karbamoil- vagy N-fenil-tiokarbamoil-származékaírja le, amelynek édesítőképessége a szacharózénak akár 55 000-szerese is lehet. Ezen N-fenil-karbamoil- vagy N-fenil-tiokarbamoil-csoportok és a találmány szerinti vegyületek N-szénhidrogéncsoportjai között azonban 30 nincs szerkezeti hasonlóság.

További N-helyettesített aszpartámszármazékokat is ismertettek (lásd Janusz, J. M. előzőekben idézett munkáját), azonban ezek a vegyületek sem mutattak szerkezeti hasonlóságot a találmány szerinti N-szénhidrogén-származékokkal.

40 A technika állása ténylegesen szakmai előírásokat tartalmazott, amely a szakember figyelmét eltérítette attól, hogy aszpartám nagy édesítőképességű N-szénhidrogén-származékaírja. Az aszpartám irodalomban ismertetett egyetlen N-szénhidrogén-származékát, nevezetesen a (B) képletű N-(N,N-dimetil-L- α -aszpartil)-L-fenil-alanin-1-metil-észtert ugyanis keserű ízű vegyületként ismertették [Mazur R. H. és munkatársai: J. Amer. Chem. Soc., 91., 2684–2691. (1969)].

45 Vizsgálataink azt a megfigyelést eredményezték, hogy az aszpartám N-szénhidrogén-származékainak organoleptikus tulajdonságai egyáltalán nem becsülhetők meg előre, és szerkezetileg nagyon hasonló szénhidrogéncsoportok esetéről esetére édes, keserű-édes, keserű vagy íztelenséges aszpartámszármazékokhoz vezethetnek. Ezenkívül az EP 0 338 946 (US 4 935 517) dokumentumban a L-aszparaginsav ($n=1$) vagy L-glutaminsav ($n=2$) olyan (III) általános képletű N-szénhidrogén-származékaírja ismerteték, amely képletben R jelentése 5–13 szénatomsos telített vagy telítetlen aciklusos, ciklusos vagy vegyes szénhidrogéncsoport, R' jelentése 4-ciano-fenil-, 2-ciano-pirid-5-il- vagy 2-ciano-pirimidin-5-il-csoport, és n értéke 1 vagy 2.

55 A találmány szerinti vegyületek abban különböznek a technika állásából ismert ezen vegyületektől, hogy sa-

játos L-aszparaginsav-származékok, olyan R' csoportot tartalmaznak, amely nem mutat szerkezeti analógiát az EP 0 338 946 dokumentumban ismertetettekkel, továbbá aktivitásuk nagyon sajátos N-szénhidrogén-csoportok megválasztásától függ.

A szerkezet/aktivitás viszonya terén lefolytatott vizsgálataink ténylegesen ahhoz a megfigyeléshez vezettek, hogy az EP 0 338 946 dokumentumban a leghatásosabbként ismertetett N-szénhidrogéncsoportok aszpartámmal kombinálva keserű vagy keserű-édes vegyületekhez vezetnek. Különösképpen fennáll ez a tény az N-heptilcsoport esetén, amely a technika állásához tartozó dokumentum szerint az egyik legédesebb vegyületet adja, míg viszont aszpartámmal kombinálva nagyon keserű utóízzel rendelkező vegyületet eredményez.

Azt is igazoltuk, hogy a találmany szerinti vegyületek stabilitása az élelmiszer-készítmények előállítása során szokásos körülmenyek között meghaladja az aszpartámét. Ez az előny annál fontosabb, minthogy az aszpartám használatát korlátozó tényezők egyike bizonyos élelmiszer-készítményekben közel semleges, azaz 7 körüli pH-jú közegekben mutatott nagyon csekély stabilitásából ered. Ez gyakran előfordul tejtermékek, cukrászsütémenyek vagy magas hőmérsékletű főzést igénylő további készítmények, rágógumi és fogpaszta esetén.

70 °C hőmérsékleten 7-es pH-jú vizes oldatban hosszú időtartamúhevítés útján lefolytatott gyorsított öregedési vizsgálatok során egy jellegzetes, a szacharózhöz viszonyítva 10 000-szeres édesítőképességű, találmany szerinti vegyület, az N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter felezési ideje mintegy 6 óra, míg hasonló körülmenyek között az aszpartám felezési ideje csak 10 perc. A találmany szerinti vegyület stabilitása így 36-szorosa az aszpartám stabilitásának. Hasonló eredményeket kapunk a találmany szerinti egyéb vegyületek esetén is.

Azt is igazoltuk, hogy a találmany szerinti vegyületek stabilitása 3-as körüli pH-jú savanyú közegekben legalább eléri vagy meghaladja az ismert vegyületekét. Az említett pH jellemző az üdítőitalokra, amelyek az édesítőszerek egyik fő alkalmazási területét jelentik.

Nagy édesítőképességük révén a találmany szerinti vegyületek aszpartámhöz viszonyított további előnye az, hogy élelmiszerekben történő alkalmazásuk során nagyon csekély mennyiségi hatóanyagot lehet használni. Ennek következtében az aszpartám bizonyos alkotórészeinek, nevezetesen az L-fenil-alaninnak és a metanolnak gyakran vitatott jelenléte élelmiszertermékekben jelentősen csökkenhető a találmany szerinti édesítőszerek használata révén. Így 1 l üdítőitalban lévő 550 mg aszpartám helyettesíthető a találmany leírásában ismertetett N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter 7 mg-jával, és ezáltal a kényszerűen elfogyasztott L-fenil-alanin és metanol mennyisége 80-ad részre csökkenhető azonos organoleptikus tulajdonságok megtartása mellett.

A fentiek alapján a találmany első ízben biztosítja aszpartám új N-szénhidrogén-származékeit vagy annak analógiait, amelyek egyidejűleg kitűnő organoleptikus

tulajdonságokat és nagy, azonos tömegre vonatkoztatva a szacharóz édesítőképességének 10 000-szereséig terjedő édesítőképességet mutatnak, és amelyek stabilitása legalább eléri vagy meghaladja az aszpartámét,

5 anelynek révén az élelmiszer-készítményekben történő alkalmazás lehetősége megnő.

A találmany különösen előnyös változatai az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (la) általános képletű vegyületek, amely képletben R jelentése

10 a fenti.

A találmany szerinti különösen előnyös megoldások az (1) képletű N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-

15 L-fenil-alanin-1-metil-észter (az I. táblázat 6. vegyülete) vagy a (2) képletű N-[N-(3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil]-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter (az I. táblázat 18. vegyülete), vagy pedig a (3) képletű N-[N-(3-fenil-propil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter (az I. táblázat 12. vegyülete).

A találmany szerinti vegyületeket fiziológiailag el-

20 fogadható szervetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal sókká is alakíthatjuk, ennek következtében megnő a vegyületek oldhatósága. A találmany szerinti vegyületek előnyösen hidrogén-kloriddal alkotott só alakjában vagy nátrium-, kálium-, ammónium-, kalcium- vagy magnéziumsók alakjában vannak jelen.

25 A találmany továbbá édesítőszerek-készítmények, anelyekben édesítőszerként legalább egy fenti vegyület van jelen, valamint eljárás a fenti vegyületeket tartalmazó, az előzőekben tárgyalt különböző termékekben használt édesítőszerek előállítására.

30 A találmany szerinti édesítőszereket bármilyen ehető termékhez hozzáadhatjuk, amelynek édes ízt akarunk kölcsönözni, feltéve, hogy a kívánt édes íz eléréséhez elegendő mennyiségen adagoljuk. Az édesítőszerek optimális felhasználási koncentrációja számos tényezőtől függ, így többek között az édesítőszerek édesítőképességtől, a termékek tárolási és felhasználási körülmenyeitől, a termékek sajátos alkotórészeitől és az édes íz kívánt mértékétől. Ehető termék eléréséhez alkalmazandó édesítőszerek optimális mennyiséget szakember rutinszerű érzékszerű vizsgálatok útján könnyen meghatározhatja. A találmany szerinti édesítőszereket az ehető termék 1 kg vagy 1 l mennyiségre vonatkoztatva – a vegyület édesítőképességtől függően – általában 45 0,5–50 mg mennyiségen adjuk az ehető termékekhez. A tömény termékek nyilvánvalóan nagyobb mennyiségi édesítőszert tartalmaznak, és ezeket a tervezett végső felhasználásnak megfelelően később hígítják.

50 A találmany szerinti édesítőszereket az édesítendő termékekhez hozzáadhatjuk tiszta alakban, nagy édesítőképességük következtében azonban ezeket a vegyületeket általában megfelelő hordozóval vagy szaporítóanyaggal keverjük.

55 Megfelelő hordozók vagy szaporítóanyagok lehetnek: polidextróz, keményítő, malátadextrinek, celluláz, metil-celluláz, karboxi-metil-celluláz és egyéb cellulózszármazékok, nátrium-alginát, pektinek, gyanták, tejcukor, malátcukor, glükóz, leucin, glicerin,mannitol, szorbitol, nátrium-hidrogén-karbonát, foszforskav, citromsav, borkősav, fumársav, benzoéssav, szorbinsav és

propionsav, továbbá azok nátrium-, kálium- és kalciumsói, valamint azok ekvivalensei.

A találmany szerinti édesítőszereket ehető készítményekben alkalmazhatjuk egyedüli édesítőszereként vagy további édesítőszerekkel együtt, amelyek többek között lehetnek szacharóz, keményítőszörp, gyümölcsök, édes dipeptidszármazékok vagy analógiák (aszpartám, alitám), neoheszperidin-dihidrokalkon, hidrogénezett izomaltáz, sztevioszid, L-cukrok, glicirizin, xilitol, szorbitol, mannitol, aceszulfám, szacharin és nátrium-, kálium-, ammónium- és kalciumsója, ciklámsav és nátrium-, kálium- és kalciumsója, szukralóz, monellin, taurin és azok ekvivalensei.

A találmany szerinti vegyületeket előállíthatjuk számos, a szakirodalomban ismertetett eljárással. Ezért a találmany továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására. Az eljárás során egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletben X és Z jelentése a fentiekben megadott – az előállítandó vegyület R csoportjának megfelelően helyettesített aldehiddel vagy ketonnal kondenzáltatunk, majd a kapott imint *in situ* nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)tal redukáljuk, ahol R jelentése a fenti.

Ezt a reduktív N-monoalkilezési eljárást a szakirodalom ismertette [Ohfune és munkatársai: Chemistry Letters, 1984, 441–444].

A találmany szerinti olyan vegyületet, ahol R jelentése $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$ képletű csoport, előállíthatunk kereskedelmi forgalomban kapható $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CHO}$ képletű 3,3-dimetil-butiraldehid aldehidprekurzorból.

Megjegyezzük, hogy a találmany szerinti vegyületeket közvetlenül aszpartámból vagy analógiából állítjuk elő. Ami az aszpartámszármazékokat illeti, ez különösen jelentős előny, minthogy az aszpartám olyan kereskedelmi termék, amelynek szintézise tökéletesen megoldott.

A találmany szerinti vegyületek tisztítását sav vagy só alakban ismert eljárásokkal, így kristályosítás vagy kromatográfia útján folytatjuk le. Szerkezetüket és tisztaságukat hagyományos eljárásokkal (vékonysteg-kromatográfia, nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfia, infravörös-spektrometria, mágneses magrezonancia és elemanalízis útján) ellenőrizzük.

A következőkben gyakorlati példákon keresztül szemléltetjük a találmany megvalósítását és a találmanyból eredő előnyöket.

Ezekben a példákban az ismertetett vegyületek édesítőképességét 8, gyakorlott szakemberből álló csoport határozza meg. Ez különböző koncentrációjú vizes oldatokban lévő vegyületek ízének 2, 5 vagy 10 tömeg%-os szacharóz referenciaoldatokkal való összehasonlítása út-

ján történt. A szacharózzal összehasonlított vegyület édesítőképessége ennek alapján az illető vegyület és a szacharóz közötti, azonos édesítőintenzitás esetére meghatározott tömegaránynak felel meg, azaz amikor a vizsgált vegyület oldatának és a szacharóz referenciaoldatának az édes ízét a vizsgálatot végzők többsége azonos édesítőintenzitásúnak tekinti.

A találmany szerinti vegyületek és aszpartám stabilitását nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfiás

- 10 eljárással (HPLC) határoztuk meg. Ennek során megállapítottuk savanyú (foszfátpufferral 3-as pH-ra pufferolt) közegben vagy semleges (foszfátpufferral 7-es pH-ra pufferolt) közegben 70 °C hőmérsékleten lefolytatott gyorsított öregedési vizsgálat után visszamaradó 15 termék mennyiségett. Az ily módon vizsgált vegyületek stabilitását a felezési idő (az 50%-os bomlásnak megfelelő idő) útján állapítottuk meg.

Előállítási példa

20 Az (I) képletű N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észtert (az I. táblázat 6. vegyületét) a következő módon állítjuk elő.

25 4 g (39,8 mmol), kereskedelmi forgalomban kapható 3,3-dimetil-butiraldehidet 10,6 g (36,2 mmol) aszpartám és 1,6 g (25,3 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-) 50 ml metanolban lévő elegyéhez adjuk. Az oldatot 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuum alatt száraz állapot elérésig betöményítjük. A kapott maradékot 1 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatban vesszük fel mindaddig, míg a pH értéke közelítőleg semleges lesz. A képződött gyantászerű csapadékot szűrjük, vákuumban száritjuk, majd etanol és víz (1:1 térfogatarányú) elegyéből vagy acetonitrilből átkristályosítva 9 g N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észtert kapunk (kitermelés: 62%).

30 A kapott vegyület édesítőképessége 2, 5 és 10 tömeg%-os szacharózoldathoz hasonlítva azonos tömegre vonatkoztatva a szacharóz 10 000-szeresének felel meg.

40 Aszpartámmal összehasonlítva a fenti vegyület 7 mg/l koncentrációjú vizes oldata édesítőintenzitásban kifejezve 550 mg/l koncentrációjú aszpartámmoldatnak felel meg, eszerint a fenti vegyület édesítőképessége mintegy 80-szorosa az aszpartámnak.

45 Az I. táblázat további találmany szerinti vegyületek édesítőképességét tünteti fel, amely vegyületeket aszpartámból kaptunk a fenti eljáráshoz hasonló, a szakember számára egyértelmű módon. Az édesítőképességet 2 tömeg%-os szacharózoldathoz viszonyítva határozottuk meg.

I. táblázat
(la) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R	Édesítőképesség
1.	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	400
2.	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	500
3.	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	1300

I. táblázat (folytatás)

A vegyület száma	R	Édesítőképesség
4.	(R,S)-CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	900
5.	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCH ₂	2 000
6.	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH ₂	10 000
7.	ciklohexil	800
8.	cikloheptil	900
9.	ciklooktil	1 000
10.	ciklopentil-metil	1 500
11.	ciklohexil-metil	800
12.	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂	1 500
13.	(R,S)-C ₆ H ₅ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂	1 200
14.	3,3-dimetil-ciklopentil	150
15.	(R,S)-3-metil-ciklohexil	1 000
16.	3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil	1 000
17.	(R,S)-2-hidroxi-ciklohexil	800
18.	(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	2 500
19.	(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH=CHCH ₂	2 000
20.	(R,S)-(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	500
21.	(R,S)-(3-OCH ₃ ,4-OH)C ₆ H ₃ CH=CHCH(CH ₃)	500

További (Ia) általános képletű vegyületek édesítőképességére megállapítottuk, hogy szacharózhöz viszonyítva az N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-etyl-észter 2000-szeres, míg az N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-tirozin-1-metil-észter 4000-szeres (2 tömeg%-os szacharózoldattal összehasonlíta).

A csatolt 1. ábra néhány találomány szerinti vegyület aszpartámhoz (a görbe) viszonyított stabilitási görbékének összehasonlító diagramja, amelybe az I. táblázat 2., 5. és 6. vegyületét (b, c, illetve d görbe) vontuk be. Ezeket a görbéköt gyorsított öregedés során kaptuk, miközben az 1 g/l koncentrációjú oldatokat 3-as pH-jú savanyú közegben 70 °C hőmérsékleten hevítettük. Ilyen vizsgálati körülmények között az aszpartám felezési ideje mintegy 24 óra, míg a találomány szerinti vegyületek felezési ideje 35 óra (2. vegyület), 96 óra (5. vegyület) és 55 óra (6. vegyület), ami az aszpartámét akár 4-szeresen meghaladó stabilitásnak felel meg.

A csatolt 2. ábra néhány találomány szerinti vegyület aszpartámhoz (a görbe) viszonyított stabilitási görbékének összehasonlító diagramja, amelybe az I. táblázat 2., 5. és 6. vegyületét (b, c, illetve d görbe) vontuk be. Ezeket a görbéköt gyorsított öregedés során kaptuk, miközben az 1 g/l koncentrációjú oldatokat 7-es pH-jú semleges közegben 70 °C hőmérsékleten hevítettük. Ilyen vizsgálati körülmények között az aszpartám felezési ideje nagyon rövid, mintegy 10 perc, míg a találomány szerinti vegyületek felezési ideje 4 óra 15 perc (2. vegyület), 2 óra (5. vegyület) és 10 óra (6. vegyület), ami az aszpartámét akár 60-szorosan meghaladó stabilitásnak felel meg.

30

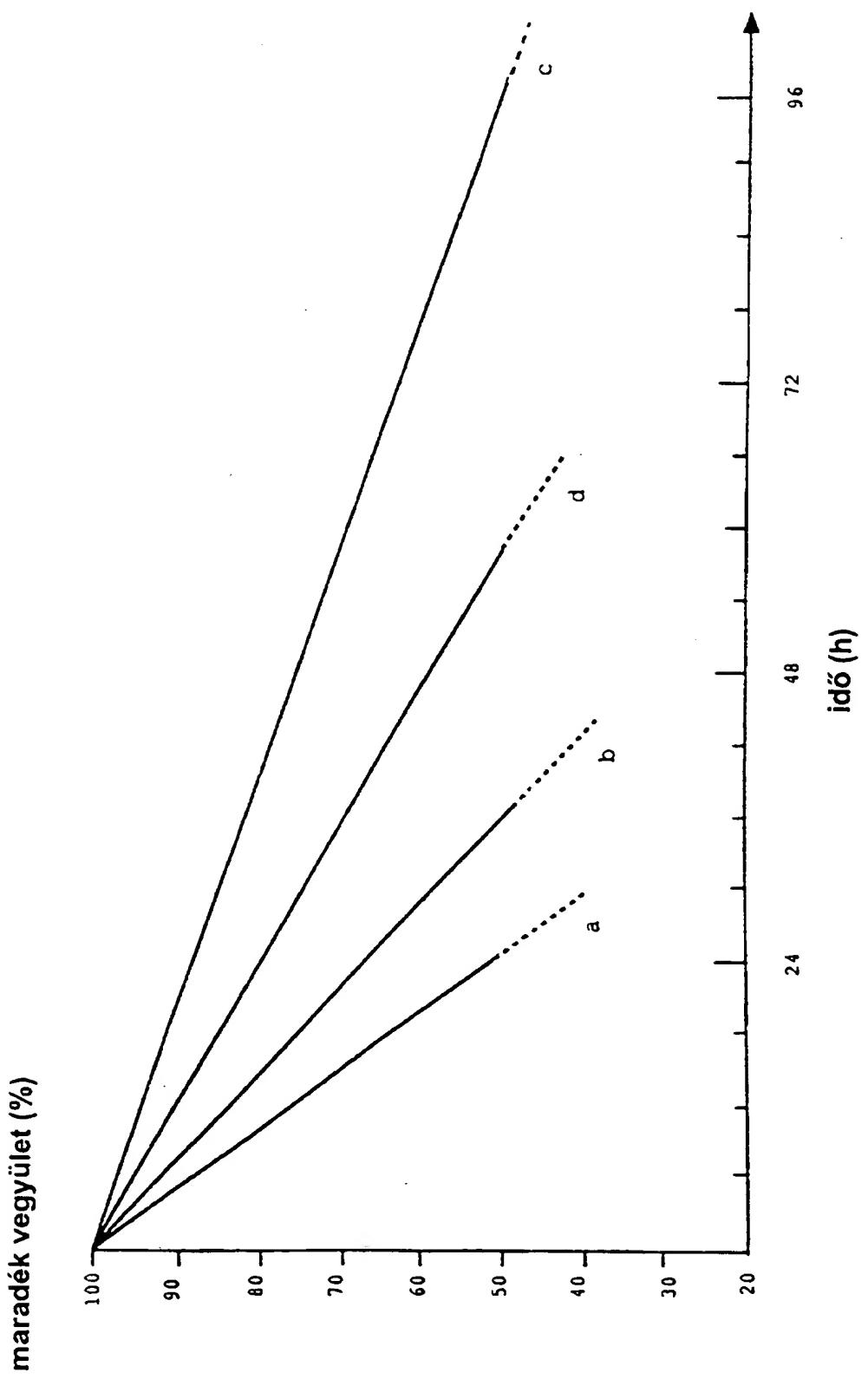
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek és fiziológiásan elfogadható sóik, *azzal jellemezve*, hogy a képletben R jelentése CH₃(CH₂)₂CH₂, (CH₃)₂CHCH₂, (CH₃)₂CHCH₂CH₂, CH₃CH₂CH(CH₃)CH₂, (CH₃CH₂)₂CHCH₂ vagy (CH₃)₃CCH₂CH₂ képletű csoport, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, 3-fenil-propil-, 3-metil-3-fenil-propil-, 3,3-dimetil-ciklopentil-, 3-metil-ciklohexil-, 3,3,5,5-tetrametil-ciklohexil-, 2-hidroxi-ciklohexil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-propenil-, 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-propil- vagy 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-2-propenil-csoport,
- 35 2. Az 1. igénypont szerinti, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (Ia) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a képletben R jelentése az 1. igénypontban megadott.
3. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (1) képletű N-[N-(3,3-dimetil-butil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter.
- 40 4. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (2) képletű N-[N-(3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil]-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin.
5. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (3) képletű N-[N-(3-fenil-propil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter.
- 45 X jelentése CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₃ vagy C(CH₃)₃ képletű csoport és Z jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.
- 50 2. Az 1. igénypont szerinti, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (Ia) általános képletű vegyületek, *azzal jellemezve*, hogy a képletben R jelentése az 1. igénypontban megadott.
- 55 3. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (1) képletű N-[N-(3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propil]-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter.
5. A 2. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy (3) képletű N-[N-(3-fenil-propil)-L- α -aszpartil]-L-fenil-alanin-1-metil-észter.
- 55 60

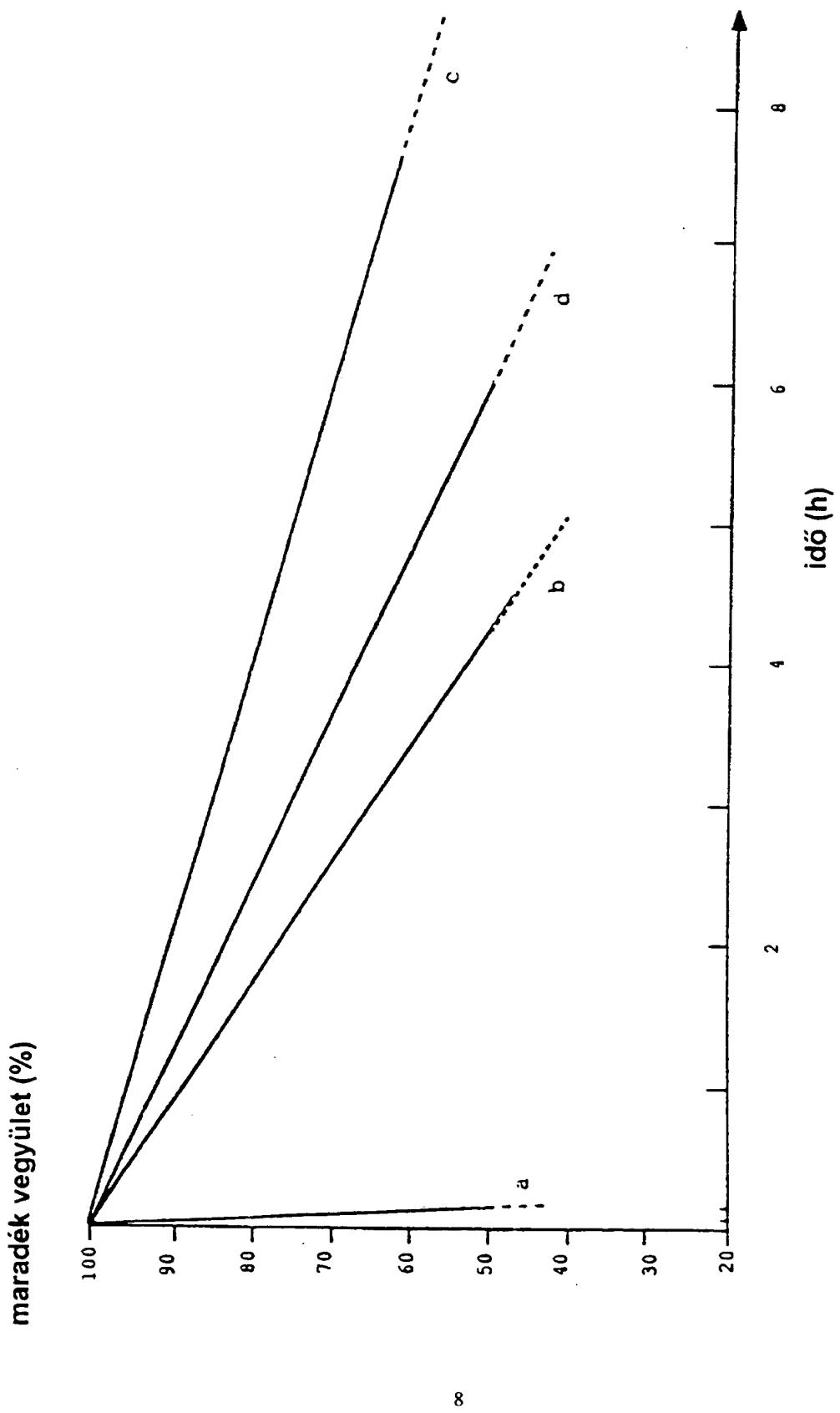
6. Édesítőszer-készitmény, *azzal jellemezve*, hogy édesítőszerként legalább egy 1. igény pont szerinti vegyületet tartalmaz.

7. Eljárás édesítőszer-készitmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy édesítőszerként legalább egy 1. igény pont szerinti vegyületet édesítőszer-készitményekben szokásos egyéb alkotórészekkel keverünk össze.

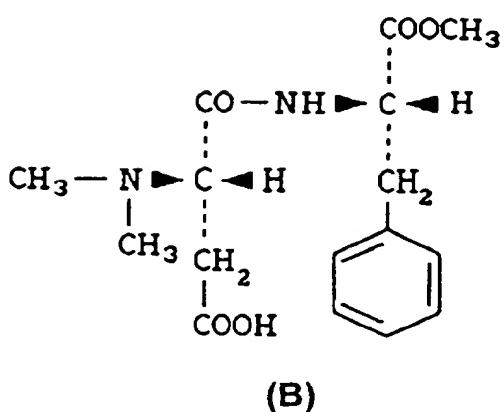
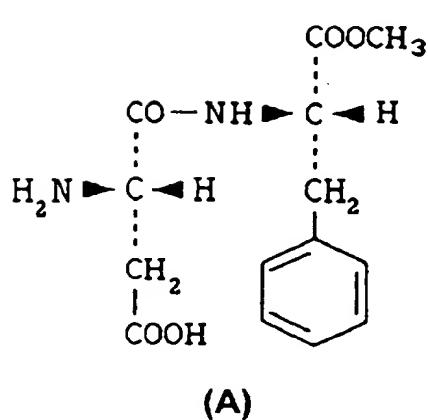
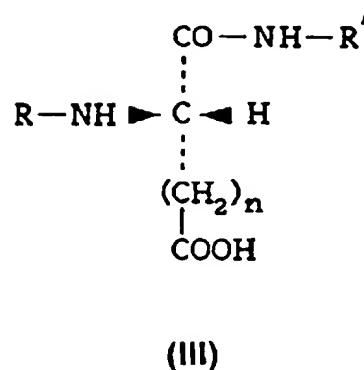
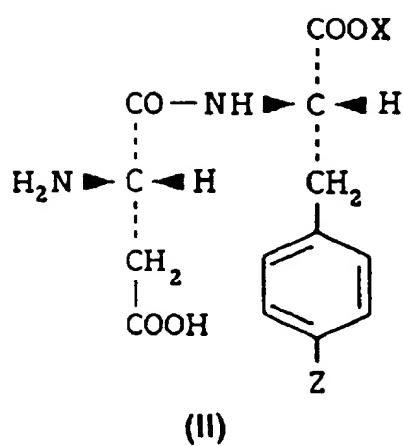
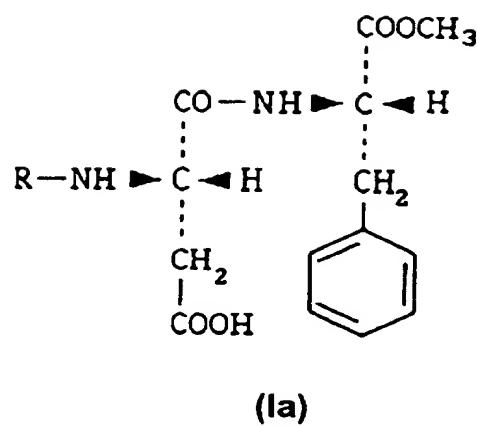
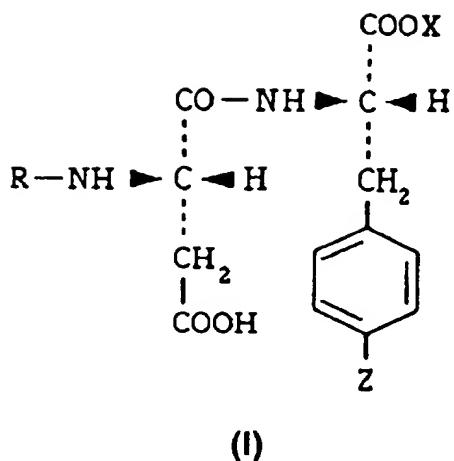
8. Eljárás az 1. igény pont szerinti vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amely képletben X és Z jelentése az 1. igény pontban megadott – az előállítandó vegyület R csoportjának megfelelően helyettesített aldehyddel vagy ketonnal kondenzáltatunk, majd a kapott imint *in situ* nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)tal redukáljuk, ahol R jelentése az 1. igény pontban megadott.

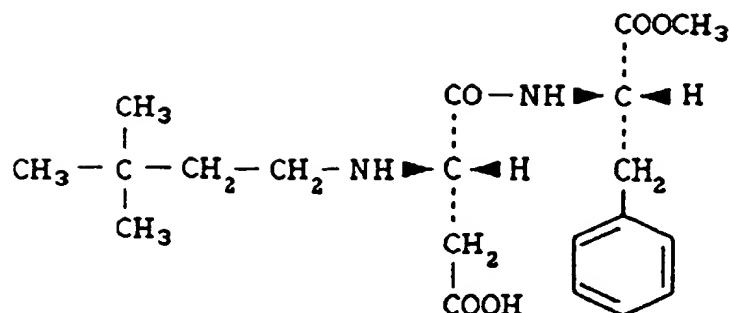


1. ÁBRA

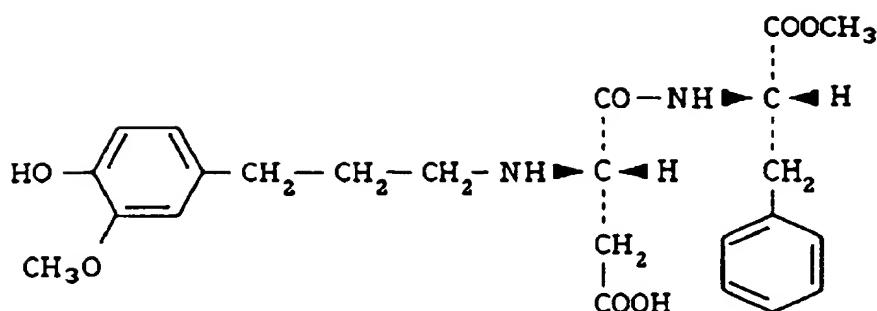


2. ÁBRA

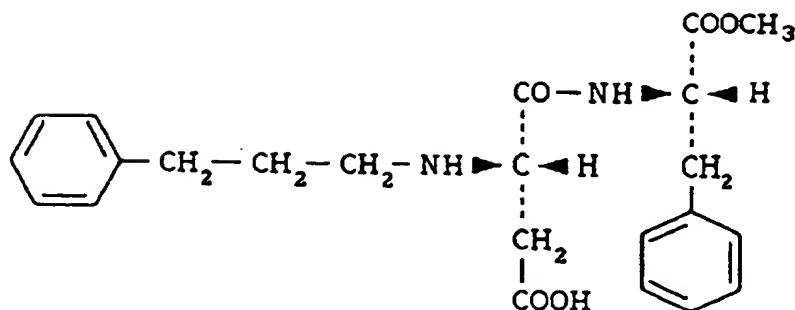




(1)



(2)



(3)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.